

Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Dr. A. Greither)

KRYOPROTEINE

**DAS KRYOFIBRINOGEN HPF (HEPARIN PRECIPITABLE FRACTION)
UND SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH ORALE KONTRAZEPTIVA**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf

vorgelegt von
Hagen Schröter

Düsseldorf 1977

1978

Aus der Hautklinik der Universität Düsseldorf
(Direktor: Prof. Dr. Dr. A. Greither)

KRYOPROTEINE

DAS KRYOFIBRINOGEN HPF (HEPARIN PRECIPITABLE FRACTION)
UND SEINE BEEINFLUSSUNG DURCH ORALE KONTRAZEPTIVA

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin
der Medizinischen Fakultät der Universität Düsseldorf



vorgelegt von
Hagen Schröter

Düsseldorf 1977

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen
Fakultät der Universität Düsseldorf

Dekan: Prof. Dr. A. HOPF

Referent: Prof. Dr. G. GOERZ

Correferent: Prof. Dr. H. BRÜSTER



INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. EINLEITUNG	1
2. EINTEILUNG DER KRYOPRÄZIPITATE	2
2.1 Kryoglobuline	2
2.2 Cold insoluble globulin	7
2.3 Heparin precipitable fraction/Kryo- fibrinogen/Kryoprofibrin	10
2.3.1 Geschichte der Plasmakryopräzipitate.	11
2.3.2 Vorkommen dieser Plasmakryopräzipi- tate	12
2.3.3 Einteilung und Charakteristika bei Verwendung verschiedener Antikoagu- lantien	14
2.3.4 Physiko-chemische Eigenschaften der Kryopräzipitate	16
3. METHODEN	20
3.1 Quantitative Bestimmung des HPF	20
3.2 Serumenzymuntersuchungen	21
3.3 Geräte und Reagenzien	21
3.4 Patienten	21
4. ERGEBNISSE	22
5. DISKUSSION	24
6. ZUSAMMENFASSUNG	28
7. LITERATURVERZEICHNIS	29

ABKÜRZUNGEN

- | | |
|----------------|---|
| 1. AC | Antikonzeptivum |
| 2. AK | Antikörper |
| 3. C' | Komplement |
| 4. CAF | Cell adhesion factor |
| 5. CIG | Cold insoluble globulin |
| 6. CSP | Cell surface protein |
| 7. DNS | Desoxyribonukleinsäure |
| 8. HPF | Heparin precipitable fraction |
| 9. LETS | Large external transformation sensitive protein |
| 10. $S_{20,w}$ | Sedimentationskonstante |
| 11. SF 210 | SF 210 Protein |
| 12. SFA | Surface fibroblast antigen |
| 13. Z | Zeta-protein |

1. EINLEITUNG

Frauen unter hormonalen Antikonzeptiva (AC) sollen ein vier bis acht mal größeres Thromboserisiko haben, als vergleichbare Frauen einer Kontrollgruppe (keine AC-Einnahme) (1, 12, 29, 40, 76, 77).

Die Schwierigkeit einer Beurteilung derartiger Schäden besteht vor allem darin, daß bisher kein einheitlicher Parameter für die Beurteilung und Voraussesbarkeit derartiger Nebenwirkungen bekannt ist. Da andererseits bei bestehendem Thromboserisiko häufig im Plasma der Patienten das vermehrte Vorkommen von Kryopräzipitaten* beobachtet wird (7, 8, 22, 42, 48, 55, 62, 71), sollte hier mithilfe einer einfachen Bestimmung, nämlich der Bestimmung des HPF (Heparin precipitable fraction) untersucht werden, ob Einflüsse zwischen der Einnahme von hormonellen AC und dieser Plasmafraktion bestehen.

HPF gehört auch zu den physiologisch im Blut vorkommenden Kältepräzipitaten.

Unter Kältepräzipitat = Kryopräzipitat versteht man Serum- oder Plasmabestandteile, die bei längerdauernder (12 - 48 Stunden) Kälteexposition (0°C bis 4°C) als Präzipitate ausfallen.

* Im Text wird nur die deutsche Schreibweise und nicht die angelsächsische (Cryo-) verwendet.

2. EINTEILUNG DER KRYOPRÄZIPITATE

Die Kenntnisse über die Zusammensetzung und die patho-physiologische Bedeutung der einzelnen Kryopräzipitatformen sind unterschiedlich groß. Im folgenden sollen die derzeit als bedeutungsvoll angesehenen Formen kurz charakterisiert werden (s. Tab. 1-3).

2.1 Kryoglobuline

Im Serum einiger Menschen kann ein Protein vorkommen, das durch eine temperaturabhängige Präzipitationsfähigkeit gekennzeichnet ist. Wird das Serum abgekühlt, entstehen ein weißer Niederschlag oder ein Gel, die sich bei Erwärmung auf 37°C wieder vollkommen auflösen.

Für das Gel wurde von SANDKÜHLER (63) 1958 und SCHUBOTHE (65) 1958 analog zum Ausdruck Kryoglobulinämie die Bezeichnung Kryogelglobulinämie vorgeschlagen.

Obwohl dieses Phänomen bereits 1933 von WINTROBE und BUELL (84) beobachtet wurde, vergingen 14 Jahre, bis LERNER und WATSON (36) dieses Protein näher untersuchten und es Kryoglobulin nannten. Sie hatten bemerkt, daß dieser reversible Niederschlag nicht nur temperatur-, sondern auch pH-abhängig war und innerhalb des Bereiches von pH 5 - 7 ausgefällt werden kann. Wenn die Konzentration des Kryoglobulins sehr groß ist, entsteht das Präzipitat schneller und auch bei höheren Temperaturen, z.B. Zimmertemperatur. Mittels der Papierelektrophorese konnte nachgewiesen werden, daß dieses Protein ein γ -Globulin darstellt (36).

Tabelle 1

Einteilung der Kryoproteine: 1. Kryoglobulin

KRYOPRÄZIPITAT	BIOCHEMISCHE/BIOPHYSIKALISCHE CHARAKTERISTIKA	TYPISIERUNG
Kryoglobulin (nach LERNER und WATSON, 1947 (36))	<u>IgG</u> MG: 150.000 S_{20,w} = 6 - 7 AK-Aktivität = positiv C'-Bindung = positiv <u>IgA</u> MG: 180.000 - 400.000 S_{20,w} = 7 - 15 AK-Aktivität = positiv C'-Bindung = negativ <u>IgM</u> MG: 900.000 S_{20,w} = 19 AK-Aktivität = positiv C'-Bindung = positiv	(nach BROUET et al., 1974 (5)) <u>Typ I:</u> IgM IgG IgA Bence-Jones <u>Typ II:</u> IgM - IgG IgG - IgG IgA - IgG <u>Typ III:</u> IgM - IgG IgM - IgG - IgA Präzipitation = pH-, konzentrations- und temperaturabhängig

Tabelle 2

Einteilung der Krypoteine: 2. Cold insoluble globulin

KRYOPRÄZIPITAT	BIOCHEMISCHE/BIOPHYSIKALISCHE CHARAKTERISTIKA	SYNONYME
CIG = Cold insoluble globulin (nach MORRISON et al., 1948 (47))	β_1-Globulinfraktion Subfraktion I-1 25-30 % Fibrinogengehalt S_{20,w} = 12 - 13 Molekül aus mehreren Ketten aufgebaut; Verbindung über S-S-Brücken; Plasmakonzentration = 0.33 g/l Komplexbildung mit Faktor VIII und Faktor XIII und Fi- brinogen; MG: 400.000 - 450.000 Substrat für aktivierten Faktor XIII; vermutliche Kreuzvernetzung mit α-Fibrinkette	Surface fibroblast antigen (SFA) (RUOSLAHTI et al., 1973) SF 210 polypeptide (SF 210) (VAHERI und RUOSLAHTI, 1975) Large external transformation sensitive protein (LETS) (HYNES und BYE, 1974) L 1 band protein (HOGG, 1974) Cell surface protein (CSP) (YAMADA und WESTON, 1974) Galactoprotein a (GAHMBERG et al., 1974) Zeta protein (Z) (ROBBINS et al., 1974) Band 1 protein (PEARLSTEIN und WATERFIELD, 1974; HUNT et al., 1975) Cell adhesion factor (CAF) (PEARLSTEIN, 1976) Large noncollagenous fibroblast protein (LUKENS, 1976; SCAR et al., 1976)

Tabelle 3

Einteilung der Kryoproteine: 3. Kryofibrinogen/Kryoprofibrin/Heparin precipitable fraction (biochemische/biophysikalische Charakteristika)

KRYOFIBRINOGEN (KORST und KRATOCHVIL, 1955)	KRYOPROFIBRIN (SHAINOFF und PAGE, 1960)	HEPARIN PRECIPITABLE FRACTION (THOMAS et al., 1954)
Nachweis im Oxalatplasma, Komplex aus Fibrinogen und anderen Komponenten; Fibrinogenanteil = 50 %; Ähnlichkeit mit Subfraktion I-1; Ultrazentrifuge: 7 S-Komponente und 11 S-Komponente; Papierelektrophorese: 7 S = β_2-Globulin; 11 S = β_1-Globulin; β_1-Globulin $\hat{=}$ inkomplettes Kryoglobulin; qualitativ der kälteunlöslichen Komponente des CIG ähnlich.	Nachweis im Zitratplasma in COHN-I-Fraktion, Komplexe aus nativem Fibrinogen und Fibrinogen; Polymere mit $S_{20,w} = 18$ bzw. 24 S; Fibrinogen ohne Fibrinopeptid A; enthält gerinnbares Protein.	Nachweis im Heparinplasma; Komplex zu 60 % durch Thrombin gerinnbar, 40 % ungerinnbar; 60 % entsprechen nativem Fibrinogen; außerdem sind enthalten: Albumin, Spuren anderer Plasmaproteine, Heparin und unidentifiziertes Protein = X-Komponente; letztere möglicherweise mit CIG verwandt oder sogar identisch; gleiche Wanderungsgeschwindigkeit in der Papier- elektrophorese wie Fibrinogen; Immundiffusion gleiches Verhalten; Ultrazentrifugenanalyse: zwei Komponenten: $S_{20,w} = 7.9 - 8.3$ S, bzw. $S_{20,w} = 10.2 - 12.5$ S; Ähnlichkeit mit Fraktion I-1.

Aufgrund neuerer Forschungsergebnisse werden die Proteine entsprechend ihrer Immunglobulin-Anteile klassifiziert (5):

- Typ I Diese Kryoproteine sind monoclonale Immunglobuline bestehend aus IgM, IgG oder IgA oder Bence Jones-Protein.
- Typ II Diese Kryoproteine sind Mischungen aus zwei Immunglobulinklassen, von denen ein Immunglobulin monoclonal ist. Die Mischung kann aus IgM-IgG, IgA-IgG oder IgG-IgG bestehen (mixed cryoglobulins).
- Typ III Diese Kryoproteine setzen sich aus einer Mischung polyclonaler Immunglobuline wie IgM-IgG und/oder IgM-IgG-IgA zusammen. Das Kryopräzipitat kann außer den Immunglobulin-Molekülen noch andere Substanzen, z.B. Komplement-Komponenten enthalten.

Die Typ III-Kryoproteine umfassen etwa 50 % aller vorkommenden Fälle kryopräzipitierbarer Proteine. Ein breites Spektrum verschiedener Krankheiten ist mit diesen kältelabilen Proteinen assoziiert. Die monoclonalen Kryoglobuline (früher Paraproteine genannt) kommen vorwiegend im Serum von Patienten mit lymphoproliferativen Erkrankungen vor.

Die Kryoproteine Typ I und II werden hauptsächlich bei hämatologischen Krankheiten wie multiplem Myelom, M. WALDENSTRÖM und chronischer lymphatischer Leukämie vorgefunden.

Die Typ II- und III-Kryoproteine werden bei "Kollagenosen" und Autoaggressionskrankheiten wie Erythema-todes visceralis, SJÖGREN-Syndrom und rheumatoider Arthritis beobachtet. Neben den Kryoglobulinen finden sich nicht selten Verschiebungen der γ -Globuline in Form Polyclonaler Hypergammaglobulinämien, monoclonaler Ig-Vermehrung (Paraproteine) bzw. der Bildung von Autoantikörpern.

In der folgenden Übersicht werden die Krankheiten aufgeführt, bei denen gehäuft, geordnet nach den verschiedenen Typen (Typ I - III) Kryoglobuline vorkommen:

Typ I und II

(z.T. monoclonal immunoglobulins)

 multiples Myelom/Plasmocytom

 M. WALDENSTRÖM

 Lymphosarkom

 M. HODGKIN

Typ II und III
(mixed cryoglobulins)

Erythematodes visceralis
allergische Vasculitis
rheumatoide Arthritis
Polyarteriitis nodosa
SJÖGREN-Syndrom
Leberzirrhose (posthepatische)
chronisch aggressive Hepatitis
subakute bakterielle Endokarditis
Syphilis
Glomerulonephritis
Kala Azar

Das am besten definierte, obligat mit Kryoglobulinen einhergehende Krankheitsbild ist das sogenannte PEETOM-MELTZER-Syndrom (Arthralgien, Purpura, Abgeschlagenheit und fakultativ begleitende diffuse Glomerulonephritis), das in seiner Symptomatik an die Serumkrankheit erinnert. Neben diesen verschiedenen Krankheitsbildern können auch zahlreiche Symptome mit einer Kryoglobulinämie vergesellschaftet sein:

Allgemeinsymptome: Fieber
Dyspnoe
Arthralgien
Schwäche

Blut: Anämie
Hepatosplenomegalie
Thrombocytopenie

retroperitoneale Blutungen
Lymphadenopathie

Haut: RAYNAUD-Symptomatik
chronische Unterschenkelgeschwüre
Kälteunverträglichkeit
schmerzhafte Urticaria oder Purpura
Bläschenbildung, Geschwüre und sogar Gangrän der Finger, der Zehen oder der Ohrläppchen
Blutungen an Mund- und Nasenschleimhäuten

Magen-Darm-Trakt: Diarrhoe
Bauchschmerzen
Melaena
Ascites
intestinale Vaskulitis

Sinnesorgane: Stauung der Retinagefäße; Retinablutungen
Uveitis
Taubheit

Sonstige: Pleuraergüsse
BSG normal bei 37°C, extrem beschleunigt bei Abkühlung unter 37°C

Zusätzlich gibt es noch die "essentielle" oder "idiotische" Kryoglobulinämie, bei der keine Primärerkrankung festgestellt werden kann (2, 85).

Die Diagnose der Typ III-Kryoproteinämie wird durch den Nachweis eines Kryopräzipitates aus heterogen zusammengesetzten Immunglobulinen (verschiedene Immunglobulinklassen) geführt. In den meisten Fällen ist eine der Komponenten ein IgM-Molekül mit anti-IgG-Eigenschaft, wobei die Kältepräzipitierbarkeit an den kältelabilen IgM-IgG-Komplex gebunden ist. Dabei wird IgM allein als ein inkomplettes Kryoglobulin bezeichnet (64). Diese IgM-Fraktion präzipitiert in der Kälte, nachdem sie mit autologem, heterologem nativen oder aggregiertem IgG reagiert hat (5, 64). Das IgM wird an die Fc-Region des IgG-Moleküls gebunden und verbindet sich nicht mit anderen Immunglobulinklassen. Die Ursache für die Bildung der IgM-Fraktion mit anti-IgG-Eigenschaften ist unbekannt. DNS-Anteile sind in diesen Kryopräzipitaten nachgewiesen worden, deren Bedeutung völlig unklar ist (85).

2.2 Cold insoluble globulin

Im Serum schwangerer Frauen entdeckte MORRISON (46) ein Kryopräzipitat, das sie für einen Komplex aus Fibrin mit einem anderen Plasmaprotein hielt und "Kontraktingen" nannte.

Bei der Reinigung menschlichen Fibrinogens aus der COHN-Fraktion I wurde von MORRISON, EDSALL und MILLER (47) eine nicht gerinnbare, unter anderem ebenfalls kälteunlösliche Komponente gefunden, die "cold in-

soluble globulin" (= CIG) genannt wurde. Die Komponente zeigte in der Elektrophorese die Wanderungsgeschwindigkeit eines β_1 -Globulins und bestand bis zu 25 bis 30 % aus Fibrinogen der Subfraktion I-1. Die Sedimentationskonstante lag zwischen 12 und 13 S.

Diese Befunde stimmen mit den Charakteristika überein, die von anderen Arbeitsgruppen (14, 47, 48, 49, 50, 56) für das CIG aufgestellt worden sind.

Folgende Charakteristika konnten nachgewiesen werden:

Es handelt sich um ein Plasmaprotein mit einem Molekulargewicht von ca. 450.000 und einer Sedimentationskonstanten von 12 bis 13 S. Die elektrophoretische Wanderungsgeschwindigkeit entspricht der eines β_1 -Globulins; die Konzentration im Plasma beträgt 0.33 ± 0.1 g/l. Die genaue Struktur ist nicht bekannt. Es ist ein zweikettiges Molekül, dessen Untereinheiten durch Disulfidbrücken covalent verbunden sind. CIG kann sich mit Fibrinogen, Faktor XIII (Plasmaprotransglutaminase), Faktor VIII (Antihämophilie A-Faktor), anderen im Kryopräzipitat vorkommenden Proteinen oder einer ähnlichen Plasmafraktion (z.B. Fraktion I-1) verbinden und bildet dann die entsprechenden Kryopräzipitate.

Nach MOSHER (51, 52) stellt CIG ein Substrat für den aktivierten Faktor XIII dar, der die Kreuzvernetzung des CIG in Polymere katalysieren soll. Weitere Untersuchungen lassen vermuten, daß CIG enzymatisch mit einer der Fibrinketten, höchstwahrscheinlich der α -Kette, kreuzvernetzt und so covalent in das Fibringerinnsel eingebaut wird (52).

CIG wurde zunächst als verändertes Fibrinogen aufgefaßt (14). Nach neueren Untersuchungen ist es jedoch vom Fibrinogen eindeutig abzutrennen (49). Die Serumspiegel sind deutlich niedriger als im Plasma (49).

Das Kryopräzipitat stellte einen reversiblen, kälteunlöslichen Komplex aus Fibrinogen und einem β_1 -Globulin dar.

Da letzteres für die Bildung des kälteunlöslichen Präzipitates Fibrinogen benötigt, wurde es wie in einem von LO SPALLUTO beschriebenen Fall als "inkomplettes Kryoglobulin" bezeichnet (48). LO SPALLUTO hatte mit diesem Ausdruck das Phänomen hervorheben wollen, daß in seinem speziellen Fall ein 19 S- γ -Globulin nur in Gegenwart eines 7 S- γ -Globulins ein Kryopräzipitat bildete.

Das gleiche Protein ist das experimentell gefundene, sogenannte "surface fibroblast antigen" (= SFA) (61), ein Membran-gebundenes, an der Oberfläche von Fibroblasten lokalisiertes Zelltyp-spezifisches Glycoprotein ($S_{20,w} = 13.5$ S).

Bei maligner Entartung von Zellen und Infektion mit onkogenen Viren, sowie Zellkulturen von Tumoren weisen diese Zellen das SFA nicht mehr auf. Die Funktion und die Interaktion mit Fibrin bzw. Fibrinogen sind unklar. RUOSLAHTI und VAHERI (61) konnten nachweisen, daß es sich bei dem CIG und dem SFA um das gleiche Protein handelt. CIG = SFA dürfte weiterhin mit dem von VAHERI et al. beschriebenen Glycoprotein identisch sein, das wegen seiner Beziehung zu Fibrin und Kollagen als "Fibronectin" bezeichnet wurde (75). Es wird die Ver-

mutung geäußert, daß Faktor XIII Fibronectin aktiviert, so daß eine Matrix entsteht, die bei der Zellproliferation, z.B. Wundheilung, bedeutungsvoll sein könnte (61, 75).

Die Funktion dieses physiologisch vorkommenden Proteins ist unklar. LAURELL et al. (35) untersuchten bei gesunden Kontrollpersonen und bei zahlreichen Patienten die CIG-Plasmaspiegel.

Die CIG-Spiegel wiesen keine Geschlechts- oder Altersabhängigkeit auf. Ebenso hatten Gravidität oder Myocardinfarkt, Erkrankungen, die Fibrinogen, α_1 -Antitrypsin, Coeruloplasmin und zahlreiche andere Plasmaproteine verändern, keinen Einfluß auf die CIG-Spiegel. Eine Erhöhung fand sich bei rezidivierender Cholestase in der Schwangerschaft und bei Leberzirrhosen. Geringe Erniedrigungen traten unmittelbar nach Operationen auf, die sich postoperativ innerhalb einer Woche normalisierten oder sogar über die Ausgangswerte anstiegen.

2.3 Heparin precipitable fraction/Kryofibrinogen/Kryoprotein/fibrin

Diese drei Kryoproteine sind Fibrinogen-ähnliche Substanzen, die beim Abkühlen von Blut mit Antikoagulantien-Zusätzen auf 4°C präzipitieren. Die Abkühlung von heparinisiertem, bzw. mit Zitrat, Oxalat oder anderen Antikoagulantien versehenem Plasma bewirkt entweder die Bildung eines flockigen Präzipitates oder einer gelähnlichen Masse.

2.3.1 Geschichte der Plasmakryopräzipitate

1954 fanden THOMAS et al. (73) in Tierexperimenten beim Endotoxin-bedingten SHWARTZMANN-SANARELLI-Phänomen am Kaninchen ein durch Heparin in der Kälte präzipitierendes Plasmaprotein. Dieses kam weder im Serum mit Heparinzusatz noch bei mit Heparin vorbehandelten Kaninchen vor. Dieses Plasmaprotein zeigt die gleiche Wanderungsgeschwindigkeit in der Papierelektrophorese wie Fibrinogen und eine Gerinnbarkeit durch Thrombin. THOMAS et al. (73) nannten dieses Kältepräzipitat heparin precipitable fraction (= HPF).

Ein ähnliches Kryopräzipitat fanden KORST und KRATOCHVIL (34) bei Verwendung von Oxalat als Antikoagulum im Plasma eines Patienten mit paraneoplastischer Thrombophlebitis migrans. Wegen seiner physiko-chemischen Eigenschaften und Ähnlichkeiten mit Fibrinogen nannten sie das Kältepräzipitat "Cryofibrinogen". Die Autoren berichteten, daß die von ihnen gefundene Fraktion große Ähnlichkeit mit der von MORRISON et al. (47) beschriebenen Subfraktion I-1 von kälteunlöslichen Fibrinogenfraktionen hatte.

Bei Untersuchungen der Fibrinopeptide und der Fibrinzwischenprodukte fanden SHAINOFF und PAGE 1960 (66) ein weiteres in der Kälte gerinnbares Protein. Dieses Protein ist eine Präzipitation, die aus der frisch präparierten COHN I-Fraktion des Zitratplasmas mit Endotoxin behandelter Kaninchen bei niedrigen Temperaturen gewonnen werden kann. Die Autoren nannten dieses Kältepräzipitat "Cryoprofibrin", um damit auszudrücken, daß

sich das in dem Präzipitat enthaltene gerinnbare Protein von Fibrinogen und Fibrin unterscheidet. Mit der Bezeichnung "profibrin" soll ausgedrückt werden, daß es sich um eine Fibrin-Vorstufe handelt, die in der Kälte ("Cryo") präzipitiert.

2.3.2 Vorkommen dieser Plasmakryopräzipitate

Seit 1954 sind zahlreiche Arbeiten über die genannten Plasmapräzipitate erschienen; verschiedene Einzelbeobachtungen und Zusammenstellungen haben sich mit der pathogenetischen Bedeutung dieser Kryopräzipitate für die einzelnen Erkrankungen beschäftigt. Die folgende Übersicht gibt eine Aufstellung über die Krankheiten, bei denen Kryoproteinämien vorkommen können.

Neoplasien:	Lungencarcinom mit Thrombophlebitis migrans
	Fibrosarkom
	multiples Myelom
	Prostatacarcinom
	lymphatische Leukämie
	Ovarialcarcinom und Verbrauchskagulopathie
	M. HODGKIN
Gefäßkrankheiten:	Thrombosen
	Lungenembolien
	Aneurysmen
	postpartale Thrombophlebitis
	disseminierte intravasale Gerinnung

schwere hämorrhagische Conjuncti-
vitis

Gangrän der Zehen

Hautkrankheiten: Psoriasis arthropathica
Dermatitis herpetiformis
Akne conglobata
REITER'sche Krankheit
Furunkulose
Trichophytia profunda barbae
komplizierte Gonorrhoe
Kontaktekzem
Purpura
Sklerodermie
nekrotisierende Vasculitis
Ulcus cruris
ischämische Hautnekrosen

Verschiedene Krankheiten:

rheumatisches Fieber
Diabetes mellitus
Myocardinfarkt
Schwangerschaft
Colitis ulcerosa
Kollagenosen
bakterielle Infektionen
Kälteintoleranz
Pneumonie

Einnahme oraler Antikonzeptiva

2.3.3 Einteilung und Charakteristika bei Verwendung verschiedener Antikoagulantien

In Analogie zu den Kryoglobulinen und den Kryogelglobulinen wurde auch das Fibrinogen-Präzipitat Kryofibrinogen vom Kryogelfibrinogen unterschieden (32). Die Kryofibrinogenämie kann analog der Kryoglobulinämie sekundär, aber auch idiopathisch (essentiell) vorkommen. Die essentielle Kryofibrinogenämie ist außerordentlich selten (33, 57, 58).

Mit Zunahme der Mitteilungen über diese Kältepräzipitate im Plasma sind aufgrund unterschiedlicher Auffassungen der Autoren über die Differenzierung der einzelnen Kryoproteine Uneinigigkeiten hinsichtlich der Nomenklatur entstanden. Kryofibrinogen wurde ohne nähere Differenzierung als kältelabile Plasmafraktion beschrieben (26, 32, 38, 57, 59). Eine gewisse Unterscheidung erfolgte durch das jeweils verwendete Antikoagulans: z.B. heparin precipitable fraction (HPF) (19, 28, 73).

Das Kryofibrinogen ist nach POLLARA (56) chemisch keine einheitliche Substanz. HEINRICH et al. (26) nehmen an, daß HPF und Kryofibrinogen identisch sind. Nach ihrer Ansicht unterscheiden sich HPF und Kryofibrinogen nur dadurch voneinander, daß im ersten Fall Heparin und im letzteren Oxalat oder Zitrat als Antikoagulans verwendet werden.

Andere Autoren haben bei Verwendung verschiedener Antikoagulantien keine prinzipiellen qualitativen Unterschiede in der Zusammensetzung der entstehenden Kältepräzipitate nachweisen können (32). Es fanden sich

quantitative, jedoch keine qualitativen Unterschiede. Die jeweils entstehenden Plasma-Kryopräzipitate werden weniger von der Art, als vielmehr von der Menge des verwendeten Antikoagulans beeinflusst (19, 22, 23, 26, 32, 39, 53, 60).

Bei der Verwendung von Heparin läßt sich die größte Menge dieses Präzipitates fällen (18, 22, 26, 32, 53, 60, 68, 70, 86). Für die HPF-Untersuchungen ist ein Heparin-Zusatz von 0.1 bis 0.15 mg/ml Vollblut optimal (18, 19, 58, 60, 69, 73, 86).

Dies hat dazu geführt, daß von vielen Untersuchern das durch Heparin fällbare Kryopräzipitat als physiologisch und ein durch Oxalat, Zitrat oder EDTA ausgefälltes als pathologisch angesehen wurde (22).

Deshalb differenziert GLUECK (22) zwischen beiden Kryopräzipitaten, obwohl sie nicht ausschließen kann, daß Kryofibrinogen und HPF hinsichtlich ihrer Struktur eng miteinander verwandt sind. HEINRICH (26) gibt hierfür folgende Erklärungsmöglichkeit an:

Die Decalcifizierung des Blutes durch Zugabe von Natrium-Zitrat oder Natrium-Oxalat hemmt geringe Thrombinmengen, die bereits durch eine Venenpunktion entstehen können. Da aber Calciumionen für die enzymatische Wirkung des Thrombins auf das Fibrinogen erforderlich sind, läßt sich das so nachgewiesene Kryofibrinogen im Plasma nur unter pathologischen Bedingungen finden.

2.3.4 Physiko-chemische Eigenschaften der Plasma-Kryopräzipitate

FYRAND (19) hat HPF näher analysiert und fand, daß es zu etwa 60 % aus einem durch Thrombin gerinnbaren Protein besteht, welches nach Wiedererwärmen wieder in Lösung gehen kann. Dies bestätigt die Befunde zahlreicher anderer Untersucher (68, 69, 73, 86).

Mithilfe der Polyacrylamidelektrophorese konnte bewiesen werden, daß HPF vorherrschend aus nativem Fibrinogen besteht. Zusätzlich fanden sich noch Spuren von Plasmaproteinen; und zwar wechselnde Konzentrationen von Albumin und von einem als X-Komponente bezeichneten, nicht näher identifizierten Protein. FYRAND (18, 19) nimmt an, daß die Kältepräzipitation in Gegenwart von Heparin zur Bildung eines kälte labilen Komplexes aus Fibrinogen, Heparin und einem oder mehreren Plasmaproteinen führt. Bei entzündlichen Krankheiten, besonders bei Vaskulitiden, findet sich, wie dies bereits andere Autoren beschrieben, ein erhöhter HPF-Plasmaspiegel (48, 59).

Nach FYRAND (19) ist die von ihm beschriebene X-Komponente eventuell mit dem CIG (48, 49) verwandt oder sogar identisch.

Die Untersuchungen von MOESSON et al. (48) ergaben ein erhöhtes Kryofibrinogen bei gesteigerter intravasculärer Gerinnung bei einer Patientin mit Ovarialcarcinom. Durch Ultrazentrifugation ließen sich zwei größere Peaks von 7 S bzw. 11 S und ein kleinerer von 15 S nachweisen, wobei nach Thrombin-Vorbehandlung und Entzug des Fibrins nur noch die 11 S-Fraktion nachweisbar war. Daraus wurde geschlossen, daß der 7 S-Peak und

und der 15 S-Peak zur Gerinnung fähige Substanzen sind. Der 7 S-Peak läßt sich von dem normalen Fibrinogen dieses Plasmas bei vergleichbarer Konzentration nicht unterscheiden. Bei der elektrophoretischen Auftrennung der Serumproben waren nur noch zwei Komponenten nachweisbar. Die langsam wandernde war durch Thrombin gerinnbar, hatte die Beweglichkeit eines β_2 -Globulins und entsprach in der Wanderungsgeschwindigkeit gereinigtem Fibrinogen (= 7 S-Peak). 50 % der gesamten Präzipitatemenge war Fibrinogen. Die zweite Hauptkomponente hatte die Wanderungsgeschwindigkeit eines schnell wandernden β_1 -Globulins und ließ sich sowohl in geronnenen als auch in ungeronnenen Proben nachweisen. Es entsprach weitgehend der 11 S-Ultrazentrifugenkompente. Dieses β_1 -Globulin konnte als "inkomplettes Kryoglobulin" identifiziert werden, das Fibrinogen für die Bildung eines kälteunlöslichen Präzipitates benötigt. MOSESSON et al. (48) halten die geringere 15 S-Kompente für einen Fibrinogen- β_1 -Komplex.

Die Zusammensetzung und das Verhalten dieses Kryopräzipitates scheinen qualitativ der kälteunlöslichen Fraktion cold insoluble globulin = CIG des normalen menschlichen Plasmas (d.h. Fraktion I-1) sehr ähnlich zu sein, die von MORRISON et al. (47) beschrieben wurde. Die von ihnen untersuchte Fraktion war zu ungefähr 50 % gerinnbar, enthielt als Hauptanteil eine Fibrinogen-Kompente (7 - 9 S) und eine kleinere (9.8 - 12.2 S), deren elektrophoretische Beweglichkeit einem β_1 -Globulin entsprach.

SHAINOFF und PAGE (66) vermuteten, daß Kryoprofibrin aus Komplexen nativen Fibrinogens und Fibrinogen besteht, das durch die Thrombin-katalysierte Freisetzung von Fibrinopeptid A verändert wurde. Später wurde von der gleichen Arbeitsgruppe nachgewiesen, daß diese Polymere aus 18 S- und 24 S-Komponenten bestehen, aber daß aus menschlichen Polymeren von Kryoprofibrin isolierte Komplexe im menschlichen Plasma bei 11 S sedimentierten (67). Nach BAILEY et al. (3) und GLADNER et al. (21) schließt die enzymatische Umwandlung von Fibrinogen in Fibrin durch Thrombin die Freisetzung einiger Peptide = Cofibrine oder Fibrinopeptide ein. Zwei Mole jedes Peptidrestes (Fibrinopeptid A und B) werden durch Thrombin aus dem Fibrinogenmolekül freigesetzt und das veränderte Fibrinogen polymerisiert zu Fibrin. Wegen der stöchiometrischen Beziehung zwischen Peptidfreisetzung und Fibrinbildung kann die Wiedergewinnung von Fibrinopeptiden aus dem Plasma und dem Urin als Maß für die Umwandlung dienen.

SHAINOFF und PAGE (66) konnten an Kaninchen zeigen, daß durch die Thrombinwirkung auf Fibrinogen während der Reaktion mit Thromboplastin im recalcifizierten Plasma die verschiedenen Fibrinopeptide A und B freigesetzt werden. Dabei verlief die Freisetzung von Fibrinopeptid A anfangs wesentlich schneller als die des Fibrinopeptid B. Die Freisetzung des Fibrinopeptid A geht mit einer sichtbaren Trübung des Reaktionsgemisches einher. Kryoprofibrin enthält im Mittel 30 % weniger durch Thrombin freisetzbare Fibrinopeptid A als

Fibrinogen. Jedoch enthalten Fibrinogen und Kryoprotein die gleichen Mengen durch Thrombin freisetzbaren Fibrinopeptid B. Deshalb nehmen SHAINOFF und PAGE (66) an, daß Kryoprotein aus einem Fibrinogen besteht, das durch inkomplette Thrombinwirkung einen Teil seines Fibrinopeptid A verloren hat, da dieses aus Fibrinogen durch Thrombin viel leichter freigesetzt werden kann als das Fibrinopeptid B.

3. METHODEN

3.1 Quantitative Bestimmung des HPF

HPF wurde mit einer leicht modifizierten Methode nach HARVILLE (25) bestimmt. 5 ml Venenblut mit Zusatz von 0.1 ml Heparin (Liquemin^R 100 E) wurden durch Venenpunktion gewonnen. Nach mehrfachem Umschütteln wurde die Probe bei Raumtemperatur bei 3.000 U/min über 10 bis 15 Minuten zentrifugiert. Ein Aliquot (2.0 ml) des Überstandes wurde mit einer Pipette entnommen und in einem verschlossenen Zentrifugenglas 24 Stunden im Kühlschrank bei 4°C aufbewahrt. Die Proben wurden danach in der Kühlzentrifuge 10 Minuten lang bei 4°C und 3.000 U/min zentrifugiert. Der Überstand wurde dekantiert und das Zentrifugenröhrchen bis zum völligen Abfließen des restlichen Überstandes mit der Öffnung nach unten auf Filtrierpapier gestellt. Nach Zugabe von 3.0 ml kaltem Na-Phosphatpuffer (0.067 M; pH 7.4) wurde der Niederschlag mit einem Glasstab verrührt. Nach erneuter Zentrifugation wurden zum Niederschlag 5.0 ml Biuretreagenz gegeben. Das Präzipitat wurde mit einem Glasstab zerstoßen und bis zur Auflösung nach ca. 30 Minuten gerührt. Nach Zugabe von 4.9 ml Aqua dest. wurde die Extinktion gegen den Leerwert (5.0 ml Biuretreagenz + 5.0 ml Aqua dest.) gemessen. Die Proteinkonzentration wurde aus einer Eichkurve ermittelt, die mit Rinderalbumin aufgestellt worden war.

3.2 Serumenzymuntersuchungen

LDH, GOT, GPT und Bilirubin im Serum wurden nach Standardmethoden (Boehringer) bestimmt.

3.3 Geräte und Reagenzien

Hitachi UV-VIS 181 Spektralphotometer mit Digitalanzeigegerät Optilab Multilog 801

Kühlzentrifuge UJ 1 KS (Christ)

Heparin: Liquemin^R (Hoffmann-La Roche)

Test-Kombinationen (Boehringer)

Extinktionsintegralschreiber E 3 (Zeiss)

3.4 Patienten

Die Untersuchungen erfolgten an insgesamt 56 Frauen im Alter von 16 bis 47 Jahren, die orale Antikonzep-tiva unterschiedlicher Zusammensetzung einnahmen. Als Kontrollgruppe dienten 33 Probandinnen im Alter von 17 bis 44 Jahren, die keine oralen Ovulationshemmer eingenommen hatten. 8 Frauen der Kontrollgruppe hatten allerdings bereits früher einmal ovulationshemmende Steroide eingenommen. Die Antikonceptiva waren zwei Monate bis 46 Monate vorher abgesetzt worden. Bei jeder Untersuchungsperson wurden alle bis zum Zeitpunkt der Untersuchung eingenommenen oralen AC als Einzel- und Gesamtdosis erfaßt.

4. ERGEBNISSE

Bei 89 Frauen im Alter zwischen 16 und 47 Jahren wurde der HPF-Gehalt im Plasma untersucht. 56 Frauen nahmen orale Antikonzeptiva ein. 33 Frauen im gleichen Lebensalter wurden als Kontrollpersonen verwendet.

Tab. 4 gibt einen Überblick über alle 33 Probanden der Kontrollgruppe. Die Aufstellung erfaßt Lebensalter, Anzahl aller bisher eingenommenen Präparate, Handelsname und Einnahmedauer. Ferner das Intervall zwischen Absetzen des Ovulationshemmers und dem Zeitpunkt der Untersuchung sowie den im Plasma festgestellten HPF-Gehalt. Aufgrund der Untersuchungsbefunde der Kontrollgruppe ergibt sich die obere Grenze der Norm: 60.0 mg/100 ml ($n = 33$; $\bar{x} = 29.8$ mg/100 ml).

Eine Untersuchung über die Korrelation der HPF-Werte mit dem Alter der Probandinnen konnte wegen der geringen Zahl der Probandinnen und wegen der inhomogenen Gruppe nicht durchgeführt werden.

Die Tab. 5 gibt die entsprechenden HPF-Werte und die Ergebnisse der klinisch-chemischen Untersuchungen der 56 Frauen wieder, die zum Zeitpunkt der Untersuchung orale Antikonzeptiva einnahmen. Bei 40 dieser Frauen (71 %) lagen die Befunde im oben definierten Normbereich. Bei 16 Probandinnen (29 %) lagen sie oberhalb der oben definierten Normgrenze.

In der Tab. 6 sind die Präparate aufgeführt, die von den 56 Frauen eingenommen worden sind. Die Handelsnamen,

die Zusammensetzung der Präparate, die Gesamtmenge der Gestagene bzw. Östrogene sind in mg pro Zyklus aufgeführt.

Tab. 7 zeigt den Vergleich normaler und erhöhter HPF-Plasmaspiegel mit den verschiedenen von den Untersuchten verwendeten Präparaten.

In Tab. 8 werden nochmals gesondert die Ergebnisse von 28 Frauen zusammengestellt, die über unterschiedlich lange Zeiträume (1 bis 71 Monate) nur jeweils ein Präparat eingenommen hatten. 9 der 28 Patientinnen (32 %) hatten erhöhte HPF-Werte.

Tabelle 4

HPF-Plasmaspiegel der Kontrollgruppe (n = 33).

Lebensalter (in Jahren); Anamnese über die Einnahme der hormonalen AC; Handelsnamen; Einnahmedauer: T = Gesamteinnahmedauer, t = Einnahmedauer des zuletzt eingenommenen AC (in Monaten); Pause = Intervall zwischen letzter Einnahme und Untersuchung (in Monaten); HPF = HPF-Plasmaspiegel in mg/100 ml.

Nr.	Name	Alter	AC-Zahl	AC-Name	letztes AC	T	t	Pause	HPF
1	K.V.	24	1	Ovanon	Ovanon	18	18	3	35.7
2	G.A.	40	-	-	-	-	-	-	16.6
3	O.M.	37	-	-	-	-	-	-	4.2
4	W.H.	44	-	-	-	-	-	-	45.7
5	W.I.	43	1	Eugynon	Eugynon	2	2	46	54.0
6	S.U.	22	-	-	-	-	-	-	46.5
7	V.G.	21	-	-	-	-	-	-	51.7
8	S.G.	17	-	-	-	-	-	-	28.2
9	H.I.	18	-	-	-	-	-	-	30.7
10	J.M.	25	-	-	-	-	-	-	26.6
11	S.E.	30	1	Eugynon	Eugynon	84	84	3	46.5
12	S.E.	33	-	-	-	-	-	-	29.1
13	L.C.	25	1	Neogynon	Neogynon	30	30	5	54.8
14	H.S.	27	-	-	-	-	-	-	10.0
15	H.K.	40	-	-	-	-	-	-	6.6
16	S.S.	18	-	-	-	-	-	-	34.9
17	M.R.	16	-	-	-	-	-	-	37.4
18	J.G.	18	-	-	-	-	-	-	40.7
19	A.J.	32	-	-	-	-	-	-	25.7
20	H.E.	29	1	Ovanon	Ovanon	3	3	8	15.8
21	U.E.	29	2	Eugynon Planovin	Planovin	55	12	2	35.7
22	R.J.	39	3	Eugynon Planovin	Delpregnin	23	1	4	29.1
23	G.E.	23	3	Eugynon Neogynon	Planovin	44	12	2	18.3
24	M.J.	23	-	-	-	-	-	-	33.2
25	P.R.	19	-	-	-	-	-	-	25.0
26	S.M.	22	-	-	-	-	-	-	34.9
27	S.U.	22	-	-	-	-	-	-	43.2
28	S.H.	21	-	-	-	-	-	-	8.3
29	B.H.	17	-	-	-	-	-	-	22.8
30	G.H.	33	-	-	-	-	-	-	43.2
31	H.C.	32	-	-	-	-	-	-	16.6
32	M.M.	33	-	-	-	-	-	-	16.6
33	M.M.	25	-	-	-	-	-	-	16.6

Tabelle 5

HPF-Plasmaspiegel der Frauen, die Antikonzeptiva eingenommen hatten (n = 56).

Die Zeitdauer der Einnahme von AC insgesamt sowie des zuletzt eingenommenen Präparates ist in Monaten angegeben.

Nr.	Name	Alter	Anzahl der Präparate	Namen der Präparate	letztes Präparat	Einnahmesdauer (gesamt)	zu- letzt	HPF mg/100 ml	Gesamt- Eiweiß g/100 ml	Albumin					LDH			Gesamt- Bilirubin mg/100 ml
										α_1	α_2	β	γ		mu/ml	GOT	GPT	
1.	F.R.	31	1	Delpregnin	Delpregnin	1	1	331.2	7.1	4.62	0.23	0.64	0.85	0.71	125	10	6	0.41
2.	H.E.	29	2	Ovanon	Delpregnin	4	1	64.7	6.8	4.69	0.20	0.54	0.68	0.68	136	16	13	0.48
3.	U.U.	29	3	Eugnon, Planovin	Delpregnin	56.8	2	42.3	6.7	4.36	0.23	0.67	0.74	0.74	97	10	6	0.38
4.	F.A.	32	1	Delpregnin	Delpregnin	0.8	0.8	31.8	6.9	4.83	0.21	0.28	0.55	1.04	125	10	6	0.61
5.	R.J.	39	3	Eugnon, Orthonovum	Delpregnin	23	1	29.1	7.0	4.90	0.21	0.42	0.49	0.98	83	10	6	0.54
6.	S.U.	37	4	Eugnon, Neogynon, Noracyclin	Delpregnin	111	3	123.7	7.0	4.34	0.21	0.42	0.49	0.98	111	10	6	0.50
7.	B.B.	19	2	Planovin	SH 81041	12	3	34.9	7.5	4.65	0.15	0.45	0.75	1.50	125	6	6	0.84
8.	B.G.	32	3	Anovlar, Planovin	SH 81041	69	9	126.2	6.9	4.21	0.27	0.48	0.69	1.24	139	13	13	0.45
9.	D.M.	17	1	SH 81041	SH 81041	4	4	30.9	8.2	4.92	0.16	0.41	0.74	1.97	97	10	6	0.48
10.	G.E.	23	5	Eugnon, Neogynon, Anovlar, Planovin	SH 81041	45	1	43.2	7.4	4.59	0.15	0.44	0.81	1.41	153	10	10	0.45
11.	H.C.	32	1	SH 81041	SH 81041	0.5	0.5	99.6	7.1	4.54	0.21	0.58	0.95	0.99	182	10	6	0.86
12.	K.W.	39	3	Anovlar, Planovin	SH 81041	19	1.8	174.3	5.8	3.89	0.17	0.52	0.64	0.58	211	10	6	0.47
13.	M.M.	33	4	Lyndiol, Tri-Ervonum, Planovin	SH 81041	9	2	18.3	6.8	4.49	0.23	0.54	0.68	0.88	69	6	6	0.53

Nr.	Name	Alter	Anzahl der Prä- parate	Namen der Präparate	letztes Präparat	Einnahme- dauer (gesamt)	Zu- letzt	HPF mg/100 ml	Gesamt- Eiweiß g/100 ml	Albumin	ϵ_1	ϵ_2	β	γ	LDH	GOT	GPT	Gesamt- Bilirubin mg/100 ml
											g/100 ml	g/100 ml				mu/ml		
14.	S.E.	43	3	Eugynon, Neogynon	SH 81041	81	1	38.2	7.3	4.90	0.22	0.58	0.73	0.88	111	6	6	0.49
15.	V.C.	23	4	Anacyclin, Eugynon, Planovin	SH 81041	26	1	130.3	7.2	5.04	0.23	0.50	0.72	0.85	211	13	10	0.41
16.	W.M.	26	5	Acoclen, Neogynon, Eugynon, Planovin	SH 81041	46	1	19.9	6.8	4.78	0.20	0.41	0.61	0.82	125	13	10	0.55
17.	D.M.	18	1	SH 81041	SH 81041	5	5	30.7	6.4	4.03	0.26	0.51	0.77	0.83	111	13	10	0.48
18.	D.A.	16	1	Planovin	Planovin	2.8	2.8	16.6	6.9	4.55	0.21	0.48	0.76	0.90	182	10	6	0.66
19.	E.I.	23	2	Eugynon, 3-Monats- Spritze	Planovin	20.5	1.5	41.5	6.9	4.55	0.21	0.48	0.76	1.24	139	13	13	0.45
20.	H.H.	36	2	Microlyt	Planovin	12	1	30.7	6.8	4.35	0.20	0.41	0.88	0.95	82	19	19	0.37
21.	M.M.	25	1	Planovin	Planovin	1	1	45.7	7.2	3.89	0.35	0.58	0.86	1.51	111	10	6	0.41
22.	W.M.	37	1	Planovin	Planovin	16	16	174.3	7.0	4.84	0.21	0.63	0.77	1.05	111	6	6	0.42
23.	E.S.	19	1	Ovanon	Ovanon	36	36	68.9	6.8	4.69	0.14	0.48	0.61	0.88	167	16	10	0.58
24.	F.R.	27	4	Eugynon, Orlist, Norlestrin	Ovanon	105	7	24.9	7.0	4.34	0.21	0.42	0.49	0.98	111	10	6	0.48
25.	H.G.	21	1	Ovanon	Ovanon	10	10	19.9	6.7	4.15	0.27	0.40	0.67	1.21	69	6	6	0.30
26.	K.V.	24	1	Ovanon	Ovanon	13	18	35.7	6.9	4.49	0.28	0.48	0.69	0.97	111	6	3	0.45
27.	M.I.	31	3	Planovin, Eugynon	Ovanon	96	48	31.5	6.4	3.84	0.19	0.58	0.77	1.02	167	10	6	1.33
28.	M.I.	34	2	Eugynon	Oraconal	71	11	45.7	7.1	4.69	0.22	0.43	0.71	0.99	111	10	6	0.99
29.	U.H.	44	1	Oraconal	Oraconal	36	36	29.9	7.1	4.54	0.21	0.50	0.85	0.99	182	10	6	0.86
30.	W.E.	23	2	Eugynon	Oraconal	72	1	48.1	7.5	3.83	0.30	0.75	0.98	1.65	111	6	10	0.44

Nr.	Name	Alter	Anzahl der Prä- parate	Namen der Präparate	letztes Präparat	Einnahme- dauer (gesamt)	zu- letzt	HPF mg/100 ml	Gesamt- Eiweiß g/100 ml	Albumin					LDH	GOT	GPT	Gesamt- Bilirubin mg/100 ml
										α_1	α_2	β	γ	mu/ml				
31.	S.M.	30	1	Oraconal	Oraconal	30	30	809,3	6,6	3,89	0,20	0,59	0,79	1,12	167	7	12	0,39
32.	W.B.	20	1	Oraconal	Oraconal	7	7	37,4	7,1	4,76	0,21	0,50	0,64	0,99	97	6	6	0,67
33.	F.K.	21	1	Orthonovum	Orthonovum	37	37	19,9	7,6	4,18	0,30	0,61	0,99	1,52	97	6	6	0,34
34.	H.H.	34	4	Aconen, Eugynon, Lyndiol	Orthonovum	41	13	52,3	7,0	4,48	0,23	0,49	0,70	1,05	125	10	6	0,40
35.	M.V.	21	1	Orthonovum	Orthonovum	7	7	54,0	6,7	4,36	0,20	0,33	0,65	1,11	153	10	6	0,38
36.	W.M.	34	3	Neogynon, Eugynon	Orthonovum	36	7	34,0	6,7	4,15	0,27	0,40	0,67	1,21	69	13	10	0,77
37.	H.E.	16	1	Neogynon	Neogynon	6	6	273,9	7,0	4,34	0,28	0,42	0,70	1,26	142	10	6	0,64
38.	K.B.	19	1	Neogynon	Neogynon	17	17	20,8	6,8	4,35	0,20	0,41	0,88	0,95	182	19	19	0,37
39.	R.G.	25	2	Lyndiol	Neogynon	65	12	929,6	7,4	4,29	0,30	0,67	0,74	1,41	111	10	10	0,50
40.	S.G.	27	2	Eugynon	Neogynon	81	51	39,8	6,6	4,62	0,20	0,53	0,74	0,53	241	10	6	0,55
41.	H.G.	30	2	Anovlar	Neogynon	6	3	32,4	6,4	4,42	0,23	0,38	0,64	0,70	97	6	10	0,27
42.	H.G.	47	2	Aconen	Eugynon	81	60	48,9	7,7	4,70	0,25	0,69	0,85	1,23	111	6	6	0,57
43.	H.A.	25	1	Eugynon	Eugynon	30	30	62,3	7,4	4,29	0,30	0,67	0,74	1,41	111	10	10	0,50
44.	M.B.	19	1	Eugynon	Eugynon	60	60	104,6	6,5	4,23	0,23	0,46	0,65	0,91	167	10	10	0,43
45.	E.I.	17	1	Stedril	Stedril	16	16	28,2	7,0	4,55	0,26	0,42	0,84	0,91	111	6	6	0,35
46.	L.C.	29	1	Stedril	Stedril	9	9	47,3	6,4	4,29	0,13	0,64	0,58	0,77	169	10	10	0,52
47.	V.E.	24	1	Stedril	Stedril	30	30	128,3	7,0	4,90	0,21	0,49	0,56	0,84	125	6	6	0,55
48.	A.H.	24	1	Lyndiol	Lyndiol	25	25	3,3	7,4	4,51	0,15	0,67	0,89	0,91	153	10	13	0,67
49.	H.M.	22	2	Eugynon	Lyndiol	33	21	15,8	7,1	4,97	0,21	0,64	0,57	0,71	139	6	6	0,28
50.	G.H.	33	1	Neogynon	Neogynon	71	71	43,2	7,3	4,50	0,20	0,42	0,84	0,99	226	10	10	0,52
51.	W.U.	33	1	Neogynon	Neogynon	37	37	54,8	6,9	4,76	0,21	0,48	0,62	0,83	211	10	6	0,40
52.	H.G.	21	3	Progynon, Anaecylin	Menoquenz	46	7	43,2	7,4	4,66	0,15	0,44	0,67	0,48	156	13	6	0,66

Nr.	Name	Alter	Anzahl der Prä- parate	Namen der Präparate	letztes Präparat	Einnahme- dauer (gesamt)	zu- letzt	HPF mg/100 ml	Gesamt- Eiweiß g/100 ml	Albumin	ϵ_1	ϵ_2	β	γ	LDH	GOT mU/ml	GPT	Gesamt- Bilirubin mg/100 ml
53.	H.K.	31	3	Aconen, Eugynon	Microgynon	39	3	94.6	8.0	4.72	0.32	0.72	0.88	1.36	139	6	6	0.70
54.	B.I.	21	3	Neogestaccli- man, Nuriphasic	Tri-Ervonum	78	12	44.0	7.2	4.47	0.22	0.46	0.67	1.12	182	6	6	0.54
55.	S.C.	37	1	Tri-Ervonum	Tri-Ervonum	36	36	31.5	6.6	4.03	0.26	0.59	0.86	0.86	153	6	6	0.40
56.	S.R.	19	1	Neogestaccli- man	Neogesta- climan	17	17	44.8	6.8	4.35	0.27	0.61	0.75	0.82	111	10	6	0.44

Tabelle 6

Zusammenstellung der verschiedenen Antikonceptiva der Frauen, bei denen die HPF-Spiegel untersucht worden sind (s. Tab. 5).

Präp. Nr.	Gestagenanteil Östrogenanteil	Anteilmenge in mg/Zyklus	Handelsname
1	Cyproteronacetat Äthinylöstradiol	1.000.0 1.05	Schering SH 81041
2	Lynestrenol Äthinylöstradiol	55.0 1.1	Lyndiol
3	Lynestrenol Mestranol	22.0 - 55.0 1.76 - 2.2	Anacyclin, Ovanon
4	Norethisteron Mestranol	21.0 - 42.0 1.05 - 2.1	Orthonovum
5	Megestrolacetat Mestranol	105.0 2.1	Delpregnin
6	D-Norgestrel Äthinylöstradiol	5.25 1.05	Neogynon
7	Norgestrel Äthinylöstradiol	10.5 1.05	Eugynon, Stediril
8	Megestrolacetat Äthinylöstradiol	5.0 - 8.6 2.1 - 2.3	Menoquens, Tri-Er- vonum, Oraconal
9	Megestrolacetat Äthinylöstradiol	84.0 1.05	Planovin
10	Norethisteronacetat Äthinylöstradiol	42.0 1.05	Neo-Gestacliman
11	D-Norgestrel Äthinylöstradiol	3.15 0.63	Microgynon

Tabelle 7

Normale und erhöhte HPF-Plasmaspiegel in Beziehung zu den einzelnen Präparaten der in Tab. 6 angegebenen Aufstellung.

HPF_{normal} = HPF-Plasmaspiegel unter 60 mg/100 ml

HPF_{erhöht} = HPF-Plasmaspiegel über 60 mg/100 ml

Präparat Nr.	n HPF _{normal}	n HPF _{erhöht}	total
1	7	4	11
2	2	0	2
3	6	1	7
4	4	0	4
5	3	3	6
6	3	2	5
7	3	3	6
8	7	1	8
9	4	1	5
10	1	0	1
11	0	1	1
gesamt:	40	16	56

Tabelle 8

HPF-Plasmaspiegel von den Frauen, die nur ein AC über einen unterschiedlichen Zeitraum eingenommen hatten (n = 28).

Zusammenstellung der eingenommenen Präparate (Handelsnamen bzw. klinische Prüfungsbezeichnung des AC). Bei insgesamt 9 der 28 Fälle (32.0 %) lagen erhöhte HPF-Werte vor. Letztere sind jeweils unterstrichen.

Nr.	Name	Alter	Präparat	Einnahmedauer (Monate)	HPF (mg/100 ml)
1	M.V.	21	Orthonovum	7	54.0
2	F.K.	21	Orthonovum	7	19.9
3	H.E.	16	Neogynon	6	<u>273.9</u>
4	K.B.	19	Neogynon	17	<u>20.8</u>
5	H.A.	25	Eugynon	30	<u>62.3</u>
6	M.B.	19	Eugynon	60	<u>104.6</u>
7	E.I.	17	Stediril	16	28.2
8	L.C.	29	Stediril	9	47.3
9	V.E.	24	Stediril	30	<u>126.3</u>
10	A.H.	24	Lyndiol	25	3.3
11	G.H.	33	Anacyclin	71	43.3
12	W.U.	33	Anacyclin	37	54.8
13	S.C.	37	Tri-Ervonum	36	31.5
14	S.R.	19	Neogestaclin man	17	44.8
15	W.M.	37	Planovin	16	<u>174.3</u>
16	D.A.	16	Planovin	2.8	<u>16.6</u>
17	M.M.	25	Planovin	1	45.7
18	F.R.	31	Delpregnin	1	<u>331.2</u>
19	F.A.	32	Delpregnin	0.8	31.8
20	D.M.	18	SH 81041	5	30.7
21	H.C.	32	SH 81041	0.5	<u>99.6</u>
22	D.G.	17	SH 81041	4	<u>30.9</u>
23	E.S.	19	Ovanon	36	<u>68.9</u>
24	H.G.	21	Ovanon	10	19.9
25	K.V.	24	Ovanon	18	35.7
26	K.H.	44	Oraconal	36	29.9
27	S.M.	30	Oraconal	30	<u>809.3</u>
28	W.B.	20	Oraconal	7	<u>37.4</u>

5. DISKUSSION

Eine Kryofibrinogenämie kann durch sehr unterschiedliche Noxen ausgelöst werden: Endotoxine (68, 74), Viren, Arzneimittel (41, 42), aber auch durch Hormone wie Östrogene und Gestagene (7, 8, 55, 60). Das Kryofibrinogen (HPF) ist eine in vitro kältelabile, Fibrinogen-ähnliche, physiologische Plasmakomponente, die als ein Zeichen einer gesteigerten intravasalen Gerinnung bei verschiedenen Hyperkoabilitätszuständen auftritt (22, 48, 55). Ganz vereinzelt wurden auch bei Kryofibrinogenämien Gefäßverschlüsse beobachtet, wenngleich meist neben der Kryofibrinogenämie gleichzeitig eine gemischte Kryoglobulinämie vorliegt (37). Nach PINDYCK (55) stellen diese Thromben Fibringerinnung dar, wobei Kryofibrinogen nur als ein Nebenprodukt auftritt. MEIERS und ILLIG (42) folgern daraus, daß die Koagulopathie selbst und nicht ein kälteabhängiger Mechanismus als die Ursache der Kryopathie angesehen werden muß. Im Gegensatz zu den Kryoglobulinämien präzipitieren Kryofibrinogene in vitro nur sehr langsam. Nachfolgende Arbeiten über die Problematik des Kryofibrinogens haben diese Vorstellungen bestätigt bzw. können in dieser Weise interpretiert werden (7, 8, 23, 55, 71).

SMITH (71) beobachtete bei 11 Patienten mit Kryofibrinogenämie gleichzeitig eine Erhöhung der α_1 -Antitrypsin- und der α_2 -Makroglobulin-Spiegel bei 8 dieser 11 Patienten. Die beiden Proteine sind Proteinase- und Plasmin-Inhibitoren, so daß diesen Befunden eine

pathogenetische Bedeutung bei einer Veränderung der Hämostase dieser Patienten zukommen könnte. SMITH (71) nimmt an, daß eine Vermehrung von gerinnungsaktiven Proteinen zur Ausbildung eines Kryofibrinogen-Komplexes führen kann. GANS et al. (20) berichteten über das wiederholte Vorkommen von Thromboembolien bei einem Patienten mit erhöhten α_2 -Makroglobulin-Spiegeln. Bei insgesamt 82 % der von SMITH (71) untersuchten Patienten wurde neben einem hohen α_2 -Makroglobulin-Spiegel auch ein stark erhöhter Fibrinogen-Plasma-Spiegel gefunden. Bei einer Kryofibrinogenämie gebildete Thromben sollen nach BANG (4) resistent gegenüber fibrinolytisch wirksamen Substanzen sein. Nach SMITH (71) ist es deshalb vorstellbar, daß eine Hyperfibrinogenämie besonders bei gleichzeitig vorliegenden Kryofibrinogen-Komplexen vermehrt zu Thromboembolien führen kann. CHANDRA (7) beschrieb 1972 nach Einnahme oraler Antikonzeptiva eine deutliche Erhöhung der IgG sowie der α_2 -Makroglobuline im Serum und des Kryofibrinogens im Plasma, wie dies bereits HORNE et al. (27) 1970 und PINDYCK (55) 1970 nachgewiesen hatten. CHANDRA (7) konnte zusätzlich zeigen, daß die Veränderung der Makroglobulin- und der IgG-Konzentrationen noch drei Monate nach Absetzen der Hormone nachweisbar waren.

1973 berichteten CHANDRA et al. (8) weiterhin, daß beide Proteine während der Schwangerschaft eine Steigerung der Gerinnbarkeit des Blutes bewirken können. SAGAR (62) fand bei seinen Untersuchungen über Kryofibrinogenämie bei Patienten mit postoperativen Beinvenenthrombosen unter hormonalen AC eine verminderte Antithrombin-III-

Aktivität als bei einem vergleichbaren Kontrollkollektiv. Diese Ergebnisse stimmen mit den Befunden von v. KAULLA (79) und FAGERHOL (16) überein. Antithrombin III (Heparin-Co-Faktor, Faktor Xa-Inhibitor) ist ein α_2 -Makroglobulin mit einem Molekulargewicht von ungefähr 60.000 und ist ein Inhibitor des Thrombins, also eine Hemmsubstanz für den Gerinnungsablauf. Es hemmt den aktivierten Faktor X, der eine Schlüsselstellung bei der Blutgerinnung einnimmt und ein Bindeglied zwischen dem intrinsic- und dem extrinsic-System der humoralen Gerinnung darstellt. Nach v. KAULLA (79) und WESSLER (82) kann bereits ein geringer Abfall der Antithrombin-III-Konzentration zu einem hyperkoagulablem Zustand führen und damit die potentielle Gefahr einer intravasalen Gerinnung beinhalten. EGEBERG (15) beobachtete bei Patienten mit einem angeborenen Antithrombin-III-Mangel rezidivierende Thrombosen.

ALKJAERSI et al. (1) nehmen eine Steigerung des Thromboserisikos unter der Einnahme hormonaler AC auf das 4- bis 5fache als bei Nichteinnahme solcher Präparate an. Diese Schätzungen stimmen mit den bereits oben angeführten epidemiologischen Studien überein (12, 29, 40, 76, 77). PINDYCK et al. (55) bestimmten mit einer halbquantitativen Methode Kryofibrinogen und fanden in 25.6 % bei insgesamt 78 Frauen unter hormonalen AC eine Vermehrung des Kryofibrinogens. Diese Ergebnisse stimmen mit den hier vorgelegten Befunden überein. Bei insgesamt 16 von 56 Frauen (28.6 %) unter hormonalen AC fanden sich erhöhte HPF-Werte. Bei einer entsprechenden Kontrollgruppe aus 33 Probanden wurde keine Steigerung über eine Grenzkonzentration von 60 mg/100 ml gefunden.

In Tab. 7 und 8 sind die erhöhten HPF-Werte im Vergleich zu den unterschiedlichen Hormonpräparaten zusammengestellt. Ein Rückschluß läßt sich daraus wegen der Inhomogenität der Gruppen und wegen der geringen Zahl der Probanden nicht ziehen. Eine Korrelation zwischen der Einnahmedauer und der Höhe der HPF-Werte ließ sich nicht feststellen. Bereits nach einmonatiger Einnahmedauer fand sich in einem Fall ein HPF-Spiegel von 331.2 mg/100 ml, während in einem anderen Fall nach 71 Monaten nur 43.3 mg/100 ml festgestellt wurden. Die bei allen Frauen zusätzlich durchgeführten Laboruntersuchungen (Elektrophorese, LDH, GOT, GPT und Bilirubin im Serum) ergaben keine Veränderungen, die etwa mit einem erhöhten HPF-Spiegel in Zusammenhang zu bringen gewesen wären.

Die hier erhobenen Befunde über eine Steigerung von HPF im Plasma von Frauen unter hormonalen AC stimmen mit den Ergebnissen von PINDYCK (55) überein. Wie bereits erörtert, weisen erhöhte HPF-Spiegel auf entzündliche Gefäßkrankheiten, auf eine intravasale Gerinnung oder auf Thrombosen hin. Damit wird verständlich, daß eine HPF-Erhöhung ein recht häufiger und zum Teil auch charakteristischer Befund für viele Krankheiten ist, der jedoch als unspezifisch anzusehen ist und nicht beweisend für eine bestimmte Krankheit sein kann. Weiterführende Untersuchungen über die funktionelle Bedeutung des HPF und die Wechselbeziehung zu Hormonen und anderen Medikamenten werden klären müssen, ob dieser Parameter bei der Beurteilung eines Thromboserisikos von Bedeutung sein kann.

6. ZUSAMMENFASSUNG

Es werden die verschiedenen, in der Literatur beschriebenen kälteunlöslichen Proteine des Blutes: Kryoglobuline, cold insoluble globulin (CIG) und Kryofibrinogen (HPF) zusammenfassend dargestellt.

Im experimentellen Teil der Arbeit wurden bei 56 Frauen unter oralen steroidhaltigen Antikonzeptiva sowie 33 entsprechenden Kontrollpersonen das mit Heparin präzipitierende, kältelabile Plasmaprotein (heparin precipitable fraction = HPF) quantitativ bestimmt. 16 der 56 Frauen (28.6 %) unter Antikonzeptiva hatten erhöhte HPF-Werte (über 60 mg/100 ml), während die restlichen 40 Frauen dieser Gruppe sowie die 33 Kontrollpersonen normale HPF-Spiegel (unter 60 mg/100 ml) aufwiesen. Es wird versucht, eine Beziehung zwischen HPF-Werten in Abhängigkeit von der Einnahmedauer einerseits und deren einzelner Östrogen/Gestagen-Komponenten andererseits aufzuzeigen. Die Beziehung des HPF im Zusammenhang mit dem Auftreten von Gerinnungsstörungen unter Einnahme oraler Antikonzeptiva sowie der bisher bekannte pathogenetische Mechanismus werden diskutiert.

7. LITERATURVERZEICHNIS

1. ALKJAERSIG, N., A. FLETCHER and R.A. BURSTEIN:
Association between oral contraceptive use
and thromboembolism: a new approach to its
investigation based on plasma fibrinogen
chromatography.
Am. J. Obstet. Gynec. 122, 199-211 (1975)
2. ASAMER, H., G. WEISER und G. MICHELMAYER:
Essentielle gemischte Kryoglobulinämie mit
Nierenbeteiligung.
Schweiz. med. Wschr. 105, 1057-1061 (1975)
3. BAILEY, K., F.R. BETTELHEIM, L. LORAND and W.R.
MIDDLEBROOK:
Action of thrombin in clotting fibrinogen.
Nature 167, 233-234 (1951)
4. BANG, N., A. FREIMAN and E.E. CLIFFTON:
Effect of increased fibrinogen concentration
on the lysis of in vivo thrombi.
Circ. Res. 8, 419-430 (1960)
5. BROUET, J.C., J.P. CLAUVEL, F. DANON, M. KLEIN and
M. SELIGMAN:
Biologic and clinical significance of cryo-
globulins. A report of 86 cases.
Am. J. Med. 57, 775-788 (1974)
6. CARONIA, F., A. PATTI, G. DONATUTI and C. GUAR-
NACCIA:
Cryoglobulinemia. Report of a case with M
and G serum gel.
Acta Haemat. 48, 183-190 (1972)
7. CHANDRA, R.K.:
Serum levels of IgG and α -macroglobulin and
incidence of cryofibrinogenemia in woman
taking oral contraceptives.
J. Reprod. Fert. 28, 463-464 (1972)

8. CHANDRA, R.K., R.K. MALKANI and K. BHASIN:
Serum levels of α_2 -macroglobulin and IgG
and cryofibrinogenemia in pregnancy.
Obstet. Gyn. 41, 56-59 (1973)
9. CORDONNIER, D., H. MARTIN, P. GROSLAMBERT, C.
MICOUIN, F. CHENAIS and P. STOEBCNER:
Mixed IgG-IgM cryoglobulinemia with glo-
merulonephritis.
Am. J. Med. 59, 867-872 (1975)
10. CORTELLARO, M., G. LAMBERTENGHI, E. COFRANCESCO,
E. POGLIANI, E. POZZOLI, E. IMBASCIATI and
C. PRAGA:
Human platelet aggregation by mixed cryo-
globulins.
Acta Haemat. 54, 36-45 (1975)
11. DAGENAIS, G.R., A. BARBEAU and P. DELORME:
Cryofibrinogenemia and cerebrovascular
accidents.
Canad. Med. Ass. J. 98, 475-478 (1968)
12. DOLL, R.:
Unwanted effects of drugs.
Brit. Med. Bull. 27, 25-28 (1971)
13. DUNSKER, S.B., E. TORRES-REYES and J.C. PEDEN:
Pseudotumor cerebri associated with idio-
pathic cryofibrinogenemia.
Arch. Neurol. 23, 120-127 (1970)
14. EDSALL, J.T., G.A. GILBERT and H.A. SCHERAGA:
Non-clotting component of human plasma
fraction I-1 (cold insoluble globulin).
Amer. Chem. Soc. 77, 157-161 (1955)
15. EGEBCRG, O.:
Inherited antithrombin deficiency causing
thrombophilia.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 13, 516-530
(1965)

16. FAGERHOL, M.K. and U. ABILDGAARD:
Immunological studies on human antithrombin III, influence of age, sex and use of oral contraceptives.
Scand. J. Haemat. 7, 10-17 (1970)
17. FREIREICH, E.J. and C. MACRI:
Cryofibrinogenemia associated with thrombophlebitis migrans in a patient with acute leucaemia.
Clin. Res. 6, 197. (1958)
18. FYRAND, O.:
Heparin precipitable fraction (HPF) in an unselected material of dermatological inpatients.
Acta dermat.-venereol. (Stockh.) 54, 293-297 (1974)
19. FYRAND, O., N.O. SOLUM and D. KIERULF:
Heparin precipitable fraction (HPF) from dermatological inpatients.
I. Characterization of the thrombinclottable protein.
Thromb. Res. 8, 17-29 (1976)
20. GANS, H., J.R. EDSON and B. TAN:
Recurrent thromboembolism. Report of a case and inquiry into the nature of the fast antiplasmin.
Surgery 66, 1014-1021 (1969)
21. GLADNER, J.A., J.E. FOLK, K. LAKI and W. CAROLL:
Thrombin induced formation of co-fibrin.
I. Isolation, purification and characterization of co-fibrin.
J. Biol. Chem. 234, 62-66 (1959)
22. GLUECK, H.I. and L.C. HERRMANN:
Cold-precipitable fibrinogen "cryofibrinogen".
Arch. Int. Med. 113, 748-757 (1964)

23. GÖRING, H.D. und U. GANS:
Über das Vorkommen der Kryoproteine Heparin Precipitable Fraction, Kryofibrinogen und Kryoglobulin in einem nicht ausgesuchten dermatologischen Krankengut.
Derm. Mschr. 159, 520-525 (1973)
24. GREY, M.H. and P.F. KOHLER:
Cryoglobulins.
Semin. Hematol. 10, 87-112 (1973)
25. HARVILLE, D.D., C.A. OWEN and R.K. WINKELMANN:
Heparin precipitable fraction in necrotizing vasculitis.
Arch. Derm. 93, 287-295 (1966)
26. HEINRICH, R.A., C.C. VON DER HEIDE and A.R.W. CLIMIE:
Cryofibrinogen: formation and inhibition in heparinized plasma.
Amer. J. Physiol. 204, 419-422 (1963)
27. HORNE, C.W., P.W. HOWIE, R.J. WEIR and R.B. GOUDIE:
Effect of combined oestrogen-progestagen oral contraceptives on serum-levels of α_2 -macroglobulin, transferrin, albumin and IgG.
Lancet I, 49-50 (1970)
28. HUSZ, S., I. SCHNEIDER und E. SZABO:
Die dermatologischen Beziehungen der Kryoproteine (drei eigene Fälle).
Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 45, 149-160 (1970)
29. INMAN, W.H.W. and M.P. VESSEY:
Investigation of deaths from pulmonary, coronary and cerebral thrombosis and embolism in women of child-bearing.
Brit. med. J. 2, 193-199 (1968)
30. JABLONSKA, S.R., G. RZESA and J. KALINOWSKA:
Heparin precipitable fraction (HPF) in haemorrhagic skin changes.
Dermatologica 133, 402-412 (1966)

31. JAGER, B.V.:
Cryofibrinogenemia.
N. Engl. J. Med. 266, 579-583 (1962)
32. KALBFLEISCH, J.M. and R.M. BIRD:
Cryofibrinogenemia.
N. Engl. J. Med. 263, 881-886 (1960)
33. KESSEL, K.J.:
Essentielle Kryofibrinogenämie.
Verh. Dt. Ges. Inn. Med. 59, 732-735
(1961)
34. KORST, D.R. and C.H. KRATOCHVIL:
"Cryofibrinogen" in a case of lung neoplasm
associated with thrombophlebitis migrans.
Blood 10, 945-953 (1955)
35. LAURELL, C.B.:
Composition and variation of the gel
electrophoretic fractions of plasma, cere-
brospinal fluid and urine.
Scand. J. Clin. Lab. Invest. 29, Suppl. 124,
71-136 (1972)
36. LERNER, A.B. and J.C. WATSON:
Studies of cryoglobulins.
Amer. J. Med. Sci. 214, 410-415 (1947)
37. LUGER, A., S. WUKETICH und M. FISCHER:
Essentielle Kryoproteinämie mit hämorrhagi-
schen Haut- und Schleimhausnekrosen.
Hautarzt 25, 373-379 (1974)
38. MCKAY, D.G. and A.E. COREY:
Cryofibrinogenemia in toxemia of pregnancy.
Obstet. Gyn. 23, 508-511 (1964)
39. MCKEE, P.A., J.M. KALBFLEISCH and R.M. BIRD:
Incidence and significance of cryofibrino-
genemia.
J. Lab. Clin. Med. 61, 203-210 (1965)

40. MEDICAL RESEARCH COUNCIL:
Risk of thromboembolic disease in woman
taking oral contraceptives. A preliminary
communication by a subcommittee.
Brit. Med. J. 2, 355-359 (1967)
41. MEIERS, H.G.:
Hautkrankheiten im Bluteiweißbild.
Habil.-Schrift, Düsseldorf 1969
42. MEIERS, H.G. und L. ILLIG:
Die Kryopathien der Haut.
Med. Klin. 66, 1007-1010 (1971)
43. MEIERS, H.G. und A. GREITHER:
Hautveränderungen bei Patienten mit kälte-
oder wasserlabilen Bluteiweißkörpern.
Arch. klin. exp. Derm. 237, 395-401 (1970)
44. MELTZER, M., E.C. FRANKLIN and K. ELIAS:
Cryoglobulinemia. A clinical and laboratory
study.
II. Cryoglobulins with rheumatoid factor
activity.
Am. J. Med. 40, 837-856 (1966)
45. MELTZER, M. and E.C. FRANKLIN:
Cryoglobulins, rheumatoid factors and con-
nective tissue disorders.
Arthr. and Rheum. 10, 489-492 (1967)
46. MORRISON, P.R.:
Quantitative changes in fibrinogen which
influence the erythrocyte sedimentation
rate and the clot retraction time.
Amer. J. Med. Sci. 211, 325-331 (1946)
47. MORRISON, P.R., T.J. EDSALL and S.G. MILLER:
Preparation and properties of serum and
plasma proteins.
J. Amer. Chem. Soc. 70, 3103-3108 (1948)
48. MOSESSON, M.W., R.W. COLMAN and S. CHERRY:
Chronic intravascular coagulation syndrome.
N. Engl. J. Med. 278, 815-821 (1968)

49. MOSESSON, M.W. and R.A. UMFLEET:
The cold insoluble globulin of human plasma.
J. Biol. Chem. 245, 5728-5736 (1970)
50. MOSESSON, M.W., A.B. CHEN and R.M. HUSEBY:
The cold insoluble globulin of human plasma:
Studies of its essential structural features.
Biochem. Biophys. Acta 386, 509-524 (1975)
51. MOSHER, D.F.:
Cross-linking of cold-insoluble globulin
by fibrin stabilizing factor.
J. Biol. Chem. 250, 6614-6621 (1975)
52. MOSHER, D.F.:
Action of fibrin stabilizing factor on cold
insoluble globulin and α_2 -macroglobulin
in clotting plasma.
J. Biol. Chem. 251, 1639-1645 (1975)
53. MÜLLER, P.H. und J. GMÜR:
Metastasierendes Pankreascarcinom mit Kryoproteinämie, Thrombophlebitis saltans, Lungenembolien und Phlegmasia coerulea dolens.
Schweiz. med. Wschr. 99, 682-684 (1969)
54. PEETOM, F. and E. VAN LOGHEM-LANGEREIS:
IgM-IgG cryoglobulinaemia. An autoimmune phenomenon.
Vox. Sang. 10, 281-292 (1965)
55. PINDYCK, J., H.C. LICHTMAN and S.G. KOHL:
Cryofibrinogenemia in women using oral contraceptives.
Lancet I, 51-53 (1970)
56. POLLARA, B.:
Studies on the nature of cryofibrinogen.
Ph.D. Thesis, University Microfilms Inc.
Ann Arbor/Michigan 1963
57. RAITH, W.:
Hautnekrosen bei essentieller Kryofibrinogenämie.
Z. Haut- u. Geschl.-Kr. 40, 409-420 (1966)

58. RITZMAN, S.E. and W.C. LEVIN:
Cryopathies: Review.
Arch. Int. Med. 107, 754-772 (1961)
59. RITZMAN, S.E., C. HAMBY, R. COOPER and W.C. LEVIN:
I. Cryoproteinemias.
1. The characterization and assay of cryo-fibrinogen.
Tex. Rep. Biol. Med. 21, 262-276 (1963)
60. RITZMAN, S.E.:
Cryofibrinogenemia in patients on oral contraceptives.
Lancet I, 522. (1970)
61. RUOSLAHTI, E. and A. VAHERI:
Interaction of soluble fibroblast surface antigen with fibrinogen and fibrin: Identity with cold insoluble globulin of human plasma.
J. Exp. Med. 141, 497-501 (1975)
62. SAGAR, S., J.D. STAMATAKIS, D.P. THOMAS and V.V. KAKKAR:
Oral contraceptives, antithrombin-III-activity, and postoperative deep-vein-thrombosis.
Lancet I, 509-511 (1976)
63. SANDKÜHLER, St.:
Über Kryogelproteinämie.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1034. (1958)
64. SCHIMMER, B.M. and K.B. BLOCH:
Mixed IgM-IgG cryoglobulinaemia terminating in polyarthritis nodosa.
J. Rheumatol. 2, 241-250 (1975)
65. SCHUBOTHE, H.:
Serologische und klinische Befunde bei Patienten mit Kryogelproteinämie.
Schweiz. med. Wschr. 88, 1035. (1958)

66. SHAINOFF, J.R. and I.H. PAGE:
Cofibrin and fibrin-intermediates as indicators of thrombin activity in vivo.
Circ. Res. 8, 1013-1022 (1960)
67. SHAINOFF, J.R. and I.H. PAGE:
Significance of cryoprofibrin in fibrinogen-fibrin-conversion.
J. Exp. Med. 116, 687-707 (1962)
68. SMITH, R.T. and L. THOMAS:
Studies on the occurrence and significance of heparin precipitable protein in human plasma.
Amer. J. Dis. Child. 90, 598. (Abstr.) (1955)
69. SMITH, R.T. and R. VON KORFF:
A heparin precipitable fraction of human plasma.
I. Isolation and characterization of the fraction.
J. clin. Invest. 36, 596-604 (1957)
70. SMITH, R.T.:
Heparin precipitable fraction of human plasma.
II. Occurrence and significance of the fraction in normal individuals and in various disease states.
J. clin. Invest. 36, 605-616 (1957)
71. SMITH, S.B. and C. ARKIN:
Cryofibrinogenemia: Incidence, clinical correlations, and a review of the literature.
Amer. J. clin. Path. 58, 524-530 (1972)
72. STONE, M.J. and J.E. FEDAK:
Studies on monoclonal antibodies.
II. Immune complex (IgM-IgG) cryoglobulinemia: The mechanism of cryoprecipitation.
J. Immunol. 113, 1377-1385 (1974)

73. THOMAS, L., R.T. SMITH and R. VON KORFF:
Cold precipitation by heparin of a protein
in rabbit and human plasma.
Proc. Soc. Exp. Biol. Med. 86, 813-817
(1954)
74. THOMAS, L.:
Studies on the generalized Shwartzman reac-
tion.
J. Exp. Med. 102, 263-278 (1955)
75. VAHERI, A., D.F. MOSHER and J. WARTIOVAARA:
Interactions of fibronectin. A cell-type
specific surface-associated glycoprotein.
in: KARKINEN-JÄÄSKELÄINEN, M., L. SAXEN and
L. WEISS (eds.): Cell interactions in Dif-
ferentiation, Academic Press, New York and
London 1976
76. VESSEY, M.P. and R. DOLL:
Investigation of relation between the use
of oral contraceptives and thromboembolic
disease.
Brit. Med. J. 2, 199-205 (1968)
77. VESSEY, M.P.:
Investigation of relation between use of
oral contraceptives and thromboembolic
disease. A further report.
Brit. Med. J. 2, 651-657 (1969)
78. VON FELTEN, A., P.W. STRAUB and P.G. FRICK:
Clotting factor V activity in plasma cryo-
proteins.
J. Clin. Path. 21, 702-704 (1968)
79. VON KAULLA, E. and K.N. VON KAULLA:
Oral contraceptives and low antithrombin-
III-activity.
Lancet I, 36. (1970)
80. WALL, R.L.:
The use of serum protein electrophoreses in
clinical medicine.
Arch. Int. Med. 102, 618-658 (1958)

81. WAXMAN, S. and J.T. DOVE:
Cryofibrinogenemia aggravated during hypothermia.
N. Engl. J. Med. 281, 1291-1292 (1969)
82. WESSLER, S.:
Small doses of heparin and a new concept of hypercoagulability.
Thrombos. Diathes. haemorrh. 33, 81-86 (1974)
83. WHITSED, H.M. and R. PENNY:
IgA/IgG cryoglobulinaemia with vasculitis.
Clin. exp. Immunol. 9, 183-191 (1971)
84. WINTROBE, M.M. and M.V. BUELL:
Hyperproteinemia associated with multiple myeloma.
Bull. Johns. Hopkins Hosp. 52, 156-165 (1933)
85. ZINNEMAN, H.H.:
Kryoglobuline in der Medizin.
Fortschr. Med. 12, 505-508 (1973)
86. ZLOTNICK, A., W. SHAHIN and E.A. RACHMILEWITZ:
Studies on cryofibrinogenemia.
Acta haemat. (Basel) 42, 8-17 (1969)

LEBENS LAUF

26. Mai 1947	geboren in Nauen bei Berlin
Schulbildung	
September 1953 bis 1961	Käthe-Kollwitz-Schule Nauen
September 1961 bis 1967	Gymnasium Schwertstraße Solingen
3. Juli 1967	Reifeprüfung
Juli 1967 bis März 1968	Krankenpflegepraktikum Städtische Krankenanstalten Solingen
Juli 1968 bis Juni 1969	Ableistung der Wehrpflicht
Studium	
WS 1969/70 bis WS 1972	Medizinstudium an der Justus-Liebig-Universität Gießen
April 1971	Naturwissenschaftliche Vorprüfung
September 1972	Ärztliche Vorprüfung
WS 1972/73 bis 1975	Medizinstudium an der Universität Düsseldorf
Dezember 1975	Ärztliche Prüfung
Medizinalassistentenzeit	
Februar 1976 bis August 1976	I. Medizinische Klinik Universität Düsseldorf
August 1976 bis Februar 1977	Chirurgische Klinik Städtisches Krankenhaus Solingen
Bestallung zum Arzt	
1. März 1977	
seit März 1977	Assistenzarzt Chirurgische Klinik des Städtischen Krankenhauses Solingen

Mein besonderer Dank gilt Herrn Prof. Dr. Dr.
A. Greither, der es mir ermöglichte, diese Arbeit
an seiner Klinik durchzuführen.

Das Thema der hier vorgelegten Arbeit überließ
mir Herr Prof. Dr. H.G. Meiers. Außerdem wurde mir
durch Herrn Dr. R. Lissner von Anfang an bei der
Gestaltung des experimentellen Teiles große Hilfe
zuteil.

Nach dem Tode von Herrn Prof. Dr. H.G. Meiers
übernahm Herr Prof. Dr. G. Goerz die Betreuung
während der Erstellung dieser Arbeit. Hierfür
möchte ich mich herzlich bedanken.

Mein Dank gilt weiterhin Herrn K. Bolsen für seine
Hilfen bei der Durchführung der experimentellen
Untersuchungen.

Herrn Prof. Dr. H.-J. Jesdinsky, Direktor des
Institutes für Medizinische Statistik und Bio-
mathematik der Universität Düsseldorf, danke ich
für die Beratung bei der statistischen Auswertung.



